MONOGRAPHIE DE PRODUIT

[Pr]Solution topique de Ciclopirox

(Solution topique de ciclopirox, Norme interne)

8 % p/p

Vernis à ongles

Antifongique topique

SteriMax Inc.
1-2735 Matheson E. Blvd.
Mississauga, Ontario
L4W 4M8

Date de préparation :
Le 6 août 2013

Numéro de contrôle de la présentation : 151805

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

[Pr]SOLUTION TOPIQUE DE CICLOPIROX

Solution topique de ciclopirox, Norme interne
8 % p/p

Vernis à ongles

Antifongique topique

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Le ciclopirox sous forme d'acide libre est un antimycotique qui inhibe la croissance de plusieurs champignons *in vitro*, notamment *Trichophyton mentagrophytes, Trichophyton rubrum, Microsporum canis, Epidermophyton floccosum, Candida albicans, Candida tropicalis* et *Candida pseudotropicalis*.

Le mode d'action du ciclopirox a été examiné lors d'études *in vitro* et *in vivo* réalisées à l'aide de divers modèles d'infection. Selon une étude *in vitro*, le ciclopirox agirait par chélation de cations polyvalents (Fe^{+3} ou Al^{+3}), ce qui donnerait lieu à une inhibition des enzymes métallodépendantes responsables de la dégradation des peroxydes contenus dans la cellule fongique. On ignore toutefois la portée clinique de cette observation.

Paramètres pharmacocinétiques

Lors d'études pharmacocinétiques réalisées chez l'animal et l'être humain, on a démontré que le ciclopirox olamine était absorbé rapidement après son administration orale, pour être ensuite complètement éliminé, chez toutes les espèces, dans les selles et l'urine. La plus grande partie du composé est excrétée sous forme inchangée ou sous forme de glucuronide. Après l'administration orale d'une dose de 10 mg de substance radiomarquée (ciclopirox radiomarqué au carbone 14) à des volontaires en bonne santé, environ 96 % de la radioactivité a été excrétée par voie rénale dans un délai de 12 heures. Quatre-vingt-quatorze pour cent de la radioactivité excrétée revêtait la forme de glucuronides. La glucuronidation constitue donc la principale voie métabolique du composé.

On a mesuré l'absorption générale du ciclopirox chez 5 patients atteints d'une onychomycose dermatophytique, qui ont appliqué la Solution topique de Ciclopirox à 8 % p/p, une fois par jour, pendant 6 mois sur l'ongle de leurs 10 doigts et de leurs 10 orteils de même que sur 5 mm de peau au pourtour de l'ongle. Les concentrations sériques du ciclopirox au hasard, et l'élimination urinaire du ciclopirox sur une période de 24 heures, ont été évaluées après 2 semaines, après 1, 2, 4 et 6 mois de traitement, puis 4 semaines après l'arrêt du traitement. Au cours de cette étude, le taux sérique de ciclopirox a varié entre 12 et 80 ng/mL. À en juger par les valeurs urinaires, l'absorption moyenne du ciclopirox s'est établie à moins de 5 % de la dose de vernis à ongles appliquée. Un mois après la fin du traitement, les concentrations sérique et urinaire du ciclopirox étaient inférieures au seuil de détection.

Lors de 2 essais avec excipient comparatif, des patients ont appliqué la Solution topique de Ciclopirox à 8 % p/p sur tous les ongles de leurs orteils et sur les ongles atteints de leurs doigts. Sur 66 sujets, choisis au hasard, utilisant le traitement actif, 24 ont présenté une concentration sérique décelable de ciclopirox à un moment donné de l'intervalle posologique (éventail : 10,0 à 24,6 ng/mL). Il importe toutefois de préciser que 11 de ces 24 patients utilisaient en concomitance un médicament à base de ciclopirox sous forme de ciclopirox olamine (crème Loprox®).

La pénétration de la Solution topique de Ciclopirox à 8 % p/p a été évaluée dans le cadre d'une étude *in vitro*. Après avoir appliqué du ciclopirox radiomarqué une fois sur des ongles d'orteils atteints d'une onychomycose et ayant fait l'objet d'une avulsion, on a constaté que le produit pénétrait jusqu'à une profondeur d'environ 0,4 mm. La concentration dans la tablette unguéale diminuait en fonction de la profondeur de l'ongle, constatation dont on ignore la portée clinique. On n'a pas mesuré la concentration du produit dans le lit de l'ongle.

INDICATION ET USAGE CLINIQUE

Veuillez lire attentivement toute cette section afin de bien comprendre l'indication du produit.

Le recours au traitement topique à l'aide de la Solution topique de Ciclopirox à 8 % p/p est indiqué dans le cadre d'un programme de prise en charge complète des troubles unguéaux chez les patients immunocompétents aux prises avec une onychomycose légère ou modérée (causée par *Trichophyton rubrum*) des ongles de doigts et des ongles d'orteils, sans atteinte de la lunule. Ce programme de prise en charge comprend l'élimination fréquente (p. ex., 1 fois par mois) des parties libres de l'ongle infecté par un professionnel de la santé possédant des compétences particulières dans le diagnostic ainsi que le traitement des troubles unguéaux et capable d'effectuer des interventions unguéales mineures. Ainsi, la Solution topique de Ciclopirox à 8 % p/p ne doit être utilisée que sous surveillance médicale. On n'a pas établi l'innocuité ni l'efficacité d'une utilisation quotidienne du produit pendant plus de 48 semaines (voir la section PRÉCAUTIONS).

Résultats des essais cliniques repères

On a utilisé la Solution topique de Ciclopirox à 8 % p/p pour le traitement d’une onychomycose siégeant au gros orteil (sans atteinte de la lunule) lors de 2 essais repères réalisés à double insu et contrôlés par placebo. Les patients ont été traités une fois par jour pendant une période allant jusqu'à 48 semaines et se faisaient enlever, une fois par mois, la partie libre de l'ongle infecté par le chercheur. Au début de l'essai, de 20 % à 65 % de la tablette unguéale cible était atteinte.

Paramètres (population en intention de traiter)

Variable d'efficacité	Essai 312‡		Essai 313‡	
	Ciclopirox	Placebo	Ciclopirox	Placebo
Réussite thérapeutique[1]	8/107 (8 %)	1/107 (1 %)	13/115 (11 %)	1/115 (1 %)
Guérison clinique[2]	6/110 (6 %)†	1/109 (1 %)	10/118 (9 %)	0/117 (0 %)
Guérison mycologique[3]	30/105 (29 %)	14/105 (13 %)	39/113 (35 %)	10/114 (9 %)

1 Réussite thérapeutique : *culture négative, épreuve avec KOH négative, atteinte de ≤ 10 % de l'ongle cible*
2 Guérison clinique : *culture et épreuve avec KOH négatives, score d'évaluation global = ongle sain*
3 Guérison mycologique : *culture et épreuve avec KOH négatives*
‡ Le dénominateur diffère d'une variable à l'autre, car certaines données n'étaient pas disponibles.
† $p = 0,055$ Toutes les autres valeurs sont significatives sur le plan statistique (valeur CMH ≤ 0,02, répartition par établissement)

L'efficacité du traitement a été évaluée après la fin de l'essai uniquement chez les patients qui avaient obtenu une guérison clinique. Ainsi, on a recueilli des données post-thérapeutiques sur 12 sujets. Douze semaines après la fin du traitement par le ciclopirox, la réussite thérapeutique se maintenait chez 3 patients sur 6, et les épreuves mycologiques demeuraient négatives chez 6 sujets sur 9.

CONTRE-INDICATION

L'emploi de la Solution topique de Ciclopirox à 8 % p/p est contre-indiqué chez les personnes présentant une hypersensibilité à l'un ou l'autre de ses ingrédients.

MISES EN GARDE

La Solution topique de Ciclopirox à 8 % p/p n'est pas destinée à un usage ophtalmique, oral ni intravaginal. Il doit être utilisé uniquement sur les ongles et sur la peau qui entoure immédiatement les ongles.

PRÉCAUTIONS

Aucune étude n'a été réalisée qui permettrait de déterminer si le ciclopirox pourrait atténuer l'efficacité des antifongiques administrés par voie générale indiqués pour le traitement des onychomycoses. Par conséquent, l'utilisation concomitante de la Solution topique de Ciclopirox à 8 % p/p et d'antifongiques administrés par voie générale indiqués pour le traitement des onychomycoses n'est pas recommandée (voir la section INDICATION ET USAGE CLINIQUE).

Le profil d'efficacité et l'innocuité de la Solution topique de Ciclopirox à 8 % p/p n'a pas été étudié dans les populations énumérées ci-après, celles-ci ayant été exclues des essais cliniques : femmes enceintes, qui allaitent ou qui planifient une grossesse, personnes ayant des antécédents de déficit immunitaire (p. ex., dermatomycoses étendues, persistantes ou de siège inusité, dermatite séborrhéique étendue, zona [*herpes zoster*] récent ou récidivant, ou herpès [*herpes simplex*] persistant), porteurs du VIH, receveurs de greffe, personnes qui doivent prendre des

médicaments pour maîtriser l'épilepsie, et diabétiques insulinodépendants ou atteints d'une neuropathie diabétique. Ont également été exclus des essais cliniques les patients souffrant d'un pied d'athlète grave siégeant à la plante du pied (de type mocassin).

À ce jour, on n'a pas acquis d'expérience clinique pertinente auprès de patients atteints de diabète insulinodépendant ou d'une neuropathie diabétique. Il convient de soupeser soigneusement les risques associés à l'élimination des parties libres des ongles infectés par un professionnel de la santé et à la taille des ongles par le patient avant de prescrire la Solution topique de Ciclopirox à 8 % p/p à une personne ayant des antécédents de diabète sucré insulinodépendant ou de neuropathie diabétique.

En cas de réactions évoquant une sensibilité ou une irritation due à un produit chimique pendant l'utilisation de la Solution topique de Ciclopirox à 8 % p/p, on doit mettre fin au traitement et prendre les mesures thérapeutiques qui s'imposent.

Femmes enceintes
On n'a pas observé de malformations fœtales significatives lors des études de tératologie réalisées chez la souris, la rate, la lapine et la guenon à l'aide de doses orales de ciclopirox ayant atteint respectivement 77, 23, 23 et 38,5 mg (ciclopirox olamine/kg/jour), d'une part, de même que chez la rate et la lapine au moyen de doses topiques ayant atteint respectivement 92,4 et 77 mg/kg/jour, d'autre part.

Le ciclopirox sous forme d'acide libre a également fait l'objet d'études de tératologie. On a administré à des rates des doses de 20, de 50 ou de 125 mg/kg/jour par voie orale, et à des lapines des doses de 12,5, de 32 ou de 80 mg/kg/jour par voie orale : aucune malformation fœtale significative n'a été observée.

On ne dispose d'aucune étude adéquate et bien contrôlée portant sur l'utilisation topique du ciclopirox chez la femme enceinte. La Solution topique de Ciclopirox ne devrait donc être employée pendant la grossesse que si les bienfaits escomptés du traitement en justifient les risques pour le fœtus.

Mères allaitantes
On ignore si le ciclopirox est excrété dans le lait maternel. Toutefois, comme de nombreux médicaments passent dans le lait maternel, la prudence est de rigueur lors de l'utilisation de la Solution topique de Ciclopirox chez une femme qui allaite.

Enfants
L'innocuité et l'efficacité du produit chez l'enfant n'ont pas été établies.

Personnes âgées
Les sujets de 65 ans ou plus n'étaient pas assez nombreux lors des essais cliniques avec excipient comparatif réalisés sur la Solution topique de Ciclopirox à 8 % p/p aux États-Unis pour qu'on puisse déterminer si leur réponse au traitement est différente de celle de sujets plus jeunes. Selon l'expérience clinique dont on a fait état, la réaction au traitement ne diffère pas chez les personnes âgées.

Renseignements à transmettre au patient

On doit communiquer au patient des directives concernant le mode d'emploi de la Solution topique de Ciclopirox (voir la section **RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT).**

L'information à communiquer au patient :

1. Éviter tout contact avec les yeux et les muqueuses de même qu'avec la peau, sauf celle qui entoure immédiatement l'ongle à traiter. La Solution topique de Ciclopirox est réservée à usage externe seulement.

2. Appliquer la Solution topique de Ciclopirox uniformément sur toute la tablette unguéale et sur 5 mm de la peau au pourtour de l'ongle. Dans la mesure du possible, appliquer la Solution topique de Ciclopirox sur le lit de l'ongle, sur l'hyponychium et sur la face antérieure de la tablette unguéale, lorsqu'elle se détache du lit unguéal (p. ex., les cas d'onycholyse). L'application du produit sur la peau entourant l'ongle peut provoquer une légère irritation transitoire (rougeurs).

3. Se limer et se couper les ongles, une fois par semaine, pendant le traitement par la Solution topique de Ciclopirox.

4. Pendant le traitement, faire enlever la partie libre de l'ongle infecté tous les mois par un professionnel de la santé.

5. En cas de diabète ou d'engourdissement des orteils ou des doigts, aviser un professionnel de la santé, qui devra tenir compte de ces particularités lors de l'élaboration d'un programme d'entretien des ongles.

6. Si des signes d'irritation plus marquée apparaissent au lieu d'application (rougeurs, démangeaisons, sensation de brûlure, ampoule, enflure, suintement), en informer un professionnel de la santé.

7. Un traitement quotidien par la Solution topique de Ciclopirox et l'élimination, par un professionnel de la santé, de la partie libre de l'ongle infecté tous les mois pendant une période allant jusqu'à 48 semaines constituent habituellement un traitement complet permettant d'obtenir un ongle sain ou presque sain (atteinte unguéale résiduelle de 10 % ou moins).

8. Il se peut que les premiers signes d'amélioration des symptômes ne soient visibles qu'au bout de 6 mois d'un traitement comportant l'élimination des parties libres de l'ongle infecté par un professionnel.

9. Il est possible que l'utilisation de ce médicament ne permette pas à l'ongle de retrouver une apparence parfaitement saine. En effet, moins de 12 % des patients avaient un ongle d'orteil d'apparence saine ou presque à la fin des essais cliniques.

10. Ne pas appliquer de vernis à ongles ordinaire ni d'autres produits cosmétiques sur les ongles traités.

11. N'utiliser le médicament que pour le trouble de santé pour lequel il a été prescrit.

12. Ne pas utiliser le médicament près d'une source de chaleur ou de flammes nues, car il est inflammable.

EFFETS INDÉSIRABLES

Lors des essais cliniques avec excipient comparatif réalisés aux États-Unis, 9 % (30/327) des patients traités par la Solution topique de Ciclopirox à 8 % p/p et 7 % (23/328) des sujets qui recevaient l'excipient ont fait état d'effets indésirables survenus en cours de traitement (EISCT) qui, selon le chercheur, étaient liés aux substances étudiées. L'incidence de ces effets indésirables, inférieure à 1 %, était semblable dans les 2 groupes de sujets pour tous les systèmes ou appareils du corps, sauf la peau et les annexes. Au total, 8 % (27/327) des patients traités par le ciclopirox et 4 % (14/328) des sujets du groupe recevant l'excipient ont signalé la survenue d'au moins un effet indésirable touchant la peau ou les annexes.

L'érythème péri-unguéal et l'érythème de la partie proximale du repli cutané de l'ongle ont été les EISCT liés au médicament à l'étude et les plus fréquents. Ces réactions (considérées comme des éruptions cutanées) se sont produites chez 5 % (16/327) des patients traités par la Solution topique de Ciclopirox à 8 % p/p et chez 1 % (3/328) des sujets du groupe recevant l'excipient.

Parmi les autres EISCT qui pourraient avoir été causés par les substances à l'étude lors des essais avec excipient comparatif réalisés aux États-Unis, on note des troubles unguéaux, tels que l'altération de la morphologie ou de la couleur, l'irritation et l'ongle incarné. L'incidence de ces troubles unguéaux était comparable dans chacun des groupes, soit 2 % (6/327) dans le groupe traité par la Solution topique de Ciclopirox à 8 % p/p et 2 % (7/328) dans le groupe recevant l'excipient.

Les réactions au lieu d'application et/ou les sensations de brûlure à la peau ont été considérées comme liées au médicament à l'étude chez 1 % des sujets, tant dans le groupe traité par la Solution topique de Ciclopirox à 8 % p/p que dans le groupe recevant l'excipient (3/327 et 4/328, respectivement).

On trouve dans le tableau ci-après un résumé des EISCT considérés comme liés au médicament à l'étude et signalés le plus souvent lors des essais de phase II et III avec excipient comparatif, réalisés aux États-Unis.

Système ou appareil du corps ***EISCT***	Solution topique de Ciclopirox à 8 % p/p ***n (%)***	***Excipient*** ***n (%)***
Nombre de patients traités	327 (100,00)	328 (100,0)
Patients avec EISCT liés au traitement	30 (9,2)	23 (7,0)
Peau et annexes	27 (8,3)	14 (4,3)
Érythème péri-unguéal / érythème de la partie proximale du repli cutané de l'ongle	16 (4,9)	3 (0,9)
Troubles unguéaux †	6 (1,8)	7 (2,1)
Réaction au lieu d'application / sensation de brûlure	3 (0,9)	4 (1,2)
Autres ‡	2 (0,6)	0 (0,0)
Tous les autres systèmes ou appareils du corps	0-1 (0,0-0,3)	0-3 (0-0,9)

†Troubles unguéaux : altération de la morphologie ou de la couleur, irritation et ongle incarné
‡Autres : Sécheresse de la peau, prurit

On a évalué l'emploi de la Solution topique de Ciclopirox à 8 % p/p pendant 48 autres semaines dans le cadre d'une étude de prolongation ouverte à laquelle prenaient part des sujets traités antérieurement lors des études portant sur l'excipient comparatif. Trois pour cent (9/281) des patients traités par le ciclopirox ont éprouvé au moins un EISCT qui, selon le chercheur, était lié aux substances étudiées. Parmi les réactions signalées le plus souvent figuraient une légère éruption cutanée sous forme d'érythème périunguéal (1 % [2/281]) et des troubles unguéaux (1 % [4/281]). Les autres EISCT considérés comme liés au médicament à l'étude sont survenus suivant une incidence inférieure à 1 %.

Les effets indésirables signalés lors des essais cliniques comparatifs et ouverts effectués sur le vernis à ongles à base de ciclopirox à 8 % et réalisés ailleurs qu'aux États-Unis étaient similaires à ceux des études américaines.

Expérience post-commercialisation
Les données de pharmacovigilance relatives aux produits contenant du ciclopirox, y compris le vernis à ongles à base de ciclopirox à 8 %, font état de dermatite de contact.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Le risque de surdosage pendant un traitement topique par le vernis à ongles à base de ciclopirox à 8 % est extrêmement faible.

Lors d'une épreuve de toxicité orale aiguë réalisée chez le rat, la DL_{50} était supérieure à 10 mL/kg de vernis à ongles à base de ciclopirox à 8 %. Cette dose correspond, chez un adulte pesant 60 kg, à 600 mL, soit plus de 1 000 fioles de 3 mL. Par ailleurs, comme le vernis à ongles a mauvais goût, il est improbable qu'un surdosage se produise par suite de son ingestion.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

L’utilisation de la Solution topique de Ciclopirox est indiquée pour la prise en charge unguéale complète chez les patients présentant une onychomycose. Cette prise en charge comprend l'élimination mensuelle des parties libres de l'ongle infecté par un professionnel de la santé, une taille hebdomadaire effectuée par le patient et l'application quotidienne du médicament. On devra déterminer avec circonspection le programme d'entretien des ongles qui convient au patient diabétique (voir la section PRÉCAUTIONS).

Soins unguéaux par un professionnel de la santé
Un professionnel expérimenté dans le traitement des troubles unguéaux doit procéder à l'élimination mensuelle des parties libres de l'ongle infecté, à la taille de l'ongle onycholytique et au limage des tissus cornés excédentaires.

Soins unguéaux par le patient
Le patient doit éliminer les parties libres de l'ongle à l'aide d'une lime émeri, puis se couper les ongles tous les 7 jours après avoir enlevé le vernis à ongles Solution topique de Ciclopirox avec de l'alcool isopropylique, conformément aux directives d'un professionnel de la santé.

Le patient doit appliquer la Solution topique de Ciclopirox sur tous les ongles infectés, une fois par jour, à l'aide du pinceau applicateur, de préférence au coucher ou 8 heures avant de se laver.

La Solution topique de Ciclopirox doit être appliquée uniformément sur toute la tablette unguéale.

Dans la mesure du possible, la Solution topique de Ciclopirox doit être appliquée sur le lit de l'ongle, sur l'hyponychium et sur la face antérieure de la tablette unguéale, lorsqu'elle se détache du lit unguéal (p. ex., les cas d'onycholyse).

Le patient ne doit pas enlever la Solution topique de Ciclopirox tous les jours. En effet, le vernis doit être appliqué chaque jour sur la couche précédente, puis enlevé tous les 7 jours à l'aide d'alcool isopropylique. Ce cycle se répétera tout au long du traitement.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

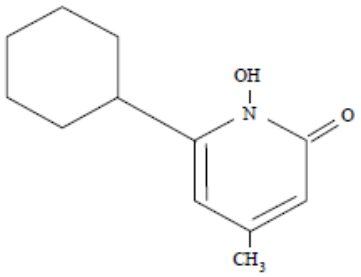
Dénomination commune : Ciclopirox

Dénomination chimique : 6-cyclohexyl-1-hydroxy-4-méthylpyridin-2(1H)-one

Formule moléculaire : $C_{12}H_{17}NO_2$

Masse moléculaire : 207,27 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :
Le ciclopirox est une poudre cristalline blanche ou blanc jaunâtre, dont le point de fusion se situe entre 140 et 145 °C. Il est peu soluble dans l'eau, très soluble dans le chlorure de méthylène; facilement soluble dans l'éthanol, le méthanol, le toluène; soluble dans l'acétate d'éthyle.

Composition

Chaque gramme de la Solution topique de Ciclopirox à 8 % p/p contient 80 mg de ciclopirox dans une base constituée d'acétate d'éthyle, d'alcool isopropylique et d'ester monobutylique du poly(oxyde de méthyle et de vinyle/acide maléique) dans de l'alcool isopropylique. L'acétate d'éthyle et l'alcool isopropylique sont des solvants qui se vaporisent après l'application.

Stabilité et entreposage
La Solution topique de Ciclopirox à 8 % p/p doit être conservée à une température de 25 °C. Ce produit craint la lumière : le remettre dans sa boîte d'origine après chaque utilisation.
ATTENTION : Produit inflammable. Tenir loin de la chaleur et des flammes.

PRÉSENTATION DES FORMES POSOLOGIQUES

La Solution topique de Ciclopirox à 8% p/p est une solution claire, incolore ou légèrement jaunâtre, à appliquer uniquement sur les ongles des doigts et des orteils de même que sur la peau qui entoure immédiatement les ongles. Il est présenté en fioles de verre de 6,6 mL munies d'un bouchon à vis auquel est fixé un pinceau applicateur.

RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT

Votre médecin doit vous fournir des directives détaillées sur l'emploi de la Solution topique de Ciclopirox à 8 % p/p. Ce produit doit être utilisé dans le cadre d'un programme de traitement des infections fongiques des ongles (onychomycoses) prévoyant l'élimination régulière et progressive de l'ongle infecté ainsi qu'un traitement quotidien par la Solution topique de Ciclopirox. Discutez de votre plan de traitement avec votre médecin afin d'assurer que la partie libre de l'ongle infecté sera enlevée de façon régulière.

Si l'une des situations ci-dessous s'applique à vous, parlez-en à votre médecin avant d'utiliser la Solution topique de Ciclopirox.

- Vous êtes une femme enceinte ou vous allaitez.
- Vous êtes diabétique et vous devez prendre de l'insuline ou vous souffrez d'une neuropathie diabétique (lésion des nerfs causée par le diabète).
- Vous avez des antécédents d'immunosuppression (p. ex., vous prenez actuellement des corticostéroïdes par voie orale, vous avez eu plusieurs épisodes de zona [*herpes zoster*] ou un épisode de longue durée, ou vous souffrez d'herpès buccal ou génital [*herpes simplex*]).
- Vous avez un déficit immunitaire (p. ex., vous avez subi une greffe d'organe ou vous êtes porteur du VIH).
- Vous devez prendre des médicaments contre l'épilepsie.
- Vous prenez ou vous devez prendre des corticostéroïdes topiques tous les mois.
- Vous utilisez régulièrement des stéroïdes par inhalation.

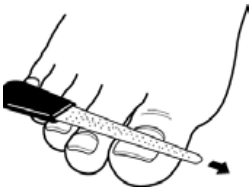
<u>Renseignements généraux</u>

- Utilisez la Solution topique de Ciclopirox en suivant les directives de votre médecin.
- La Solution topique de Ciclopirox est réservée à **usage topique seulement**.
- Si quelqu'un avale la Solution topique de Ciclopirox par accident, veuillez communiquer immédiatement avec votre médecin ou votre centre antipoison.
- Assurez-vous que la Solution topique de Ciclopirox entre en contact seulement avec la peau qui entoure immédiatement l'ongle à traiter. Si la Solution topique de Ciclopirox touche à la peau d'une autre partie du corps, lavez la peau à l'eau et au savon le plus tôt possible. Si la Solution topique de Ciclopirox a séché sur la peau, enlevez-la en frottant délicatement à l'aide d'un tampon imbibé d'alcool à friction, puis lavez la région à l'eau et au savon.
- **N'appliquez pas** la Solution topique de Ciclopirox sur les yeux ni sur les muqueuses (p. ex., le nez, la bouche et le vagin). En cas de contact avec les yeux ou une muqueuse, rincez immédiatement à l'eau claire.
- Pour obtenir les meilleurs résultats possibles, vous devez faire enlever tous les mois, par votre médecin, la partie libre de l'ongle infecté. Si vous êtes diabétique ou si vous avez des engourdissements dans les orteils ou les doigts, parlez-en à votre médecin avant de vous couper les ongles ou d'enlever tout débris d'ongles.
- Si vous constatez des rougeurs aux endroits où vous avez appliqué le produit ou si vous commencez à ressentir des démangeaisons, une sensation de brûlure ou si vous remarquez des ampoules, de l'enflure ou des suintements, parlez-en à votre médecin.

- Un traitement quotidien par la Solution topique de Ciclopirox et l’élimination, par votre médecin, de la partie libre de l’ongle infecté tous les mois pendant une période allant jusqu’à 48 semaines suffisent habituellement pour obtenir un ongle sain ou presque sain (c'est-à-dire 10 % ou moins de l'ongle est encore atteint). Il se peut que les premiers signes d'amélioration ne soient visibles qu'au bout de 6 mois.
- Il est possible que l'ongle ne retrouve jamais une apparence parfaitement saine. En effet, moins de 12 % des patients avaient un ongle d'orteil d’apparence saine ou presque à la fin des études cliniques.
- N'appliquez pas de vernis à ongle ordinaire ni d'autres produits cosmétiques sur les ongles traités.
- N'utilisez pas le produit près d'une source de chaleur ou de flammes nues, car il est inflammable (il prend feu facilement).
- Utilisez ce médicament exactement comme vous l'a expliqué votre médecin ou votre pharmacien. Ne l'employez pour aucune autre raison.

Mode d'emploi

1. Avant de commencer le traitement, enlevez toute partie d'ongle libre ou tout débris d'ongle à l'aide d'un coupe-ongles ou d'une lime à ongles. Si vous êtes diabétique ou si vous avez des engourdissements dans les orteils ou les doigts, parlez-en à votre médecin avant de vous couper les ongles ou d'enlever tout débris d'ongles.



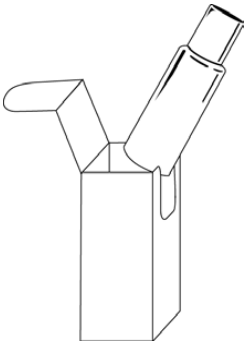
2. Appliquez la Solution topique de Ciclopirox une fois par jour (de préférence au coucher) sur tous les ongles infectés à l'aide du pinceau applicateur. Étendez la Solution topique de Ciclopirox uniformément sur toute la surface de l'ongle et sur la peau entourant immédiatement l'ongle. Dans la mesure du possible, la Solution topique de Ciclopirox doit aussi être appliquée sous l'ongle et sur la peau située en-dessous de l'ongle. Laissez sécher la Solution topique de Ciclopirox (environ 30 secondes) avant de mettre des chaussettes ou des bas. Attendez 8 heures avant de prendre un bain ou une douche.

   Lorsque vous aurez terminé l'application, remettez le pinceau dans la fiole, puis refermez bien le bouchon. Gardez le pinceau propre.

3. Appliquez la Solution topique de Ciclopirox tous les jours, sur la couche précédente.

4. Une fois par semaine (tous les 7 jours), enlevez la Solution topique de Ciclopirox à l'aide d'un tampon imbibé d'alcool à friction. Enlevez ensuite la plus grande partie possible des ongles atteints avec des ciseaux, un coupe-ongles ou une lime à ongles.

5. Répétez les étapes 2 à 4.



Important :

1. Pour que le bouchon ne colle pas à la fiole, ne laissez pas la Solution topique de Ciclopirox entrer en contact avec les rainures de la fiole.

2. Pour éviter que la solution ne sèche, assurez-vous de bien refermer la fiole après chaque utilisation.

3. Protégez le médicament de la lumière en remettant la fiole dans sa boîte d'origine après chaque utilisation.

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance par l'une des trois modalités suivantes :

- **En ligne www.santecanada.gc.ca/medeffet**
- **Par téléphone, sans frais : 1-866-234-2345;**
- **En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir**
  - par télécopieur, sans frais : 1-866-678-6789
  - par la poste : Programme Canada Vigilance
  Santé Canada
  Indice postal 0701E
  Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet[MC] Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

MICROBIOLOGIE

Mode d'action

Le mode d'action du ciclopirox a été examiné lors d'études *in vitro* et *in vivo*. Selon une étude *in vitro*, le ciclopirox agirait par chélation de cations polyvalents (Fe^{+3} ou Al^{+3}), ce qui donnerait lieu à une inhibition des enzymes métallodépendantes responsables de la dégradation des peroxydes contenus dans la cellule fongique. On ignore toutefois la portée clinique de cette observation.

À l'heure actuelle, il n'existe pas de méthode normalisée d'évaluation *in vitro* des champignons filamenteux. Par conséquent, les résultats peuvent varier notablement d'une étude à l'autre.

Études *in vitro* et *ex vivo*

On a déterminé la concentration minimale inhibitrice (CMI) du ciclopirox envers les dermatophytes à l'aide de méthodes *in vitro* reposant sur l'emploi de divers milieux, tant liquides que solides, avec ou sans apport de nutriments. On a donc obtenu un large éventail (de 1 à 20 µg/mL) de CMI à l'égard de *Trichophyton rubrum* et de *Trichophyton mentagrophytes*. La corrélation entre les CMI *in vitro* du ciclopirox et le résultat clinique du traitement n'est pas encore établie.

Une étude *ex vivo* a été effectuée, à l'aide de matériel provenant de sabots d'ovins, sur l'emploi du ciclopirox à 8 % contre des infections récentes et anciennes par *Trichophyton rubrum* et *Trichophyton mentagrophytes*. Après 10 jours de traitement, la croissance de *T. rubrum* et de *T. mentagrophytes* a été très légèrement modifiée chez le modèle d'infection ancienne. Les moisissures n'ont pas été éliminées du matériel d'étude, ni dans l'infection récente ni dans l'infection ancienne.

Évaluation de la sensibilité de *Trichophyton rubrum*

Les méthodes d'évaluation *in vitro* de la CMI du ciclopirox envers les dermatophytes, dont *Trichophyton rubrum*, n'ont fait l'objet d'aucune normalisation ni validation. La CMI du ciclopirox variera donc en fonction de l'épreuve réalisée, de la composition et du pH du milieu de culture ainsi que de l'ajout de nutriments. Par ailleurs, on n'a pas fixé de limites d'inhibition permettant de déterminer si un isolat clinique de *Trichophyton rubrum* est sensible ou résistant au ciclopirox.

Résistance

Aucune étude n'a été menée pour évaluer l'acquisition d'une pharmacorésistance par les isolats de *T. rubrum* exposés à la solution topique de ciclopirox à 8 %. Il n'existe pas d'études non plus sur la résistance croisée entre le ciclopirox et d'autres antifongiques connus.

PHARMACOLOGIE

Pharmacodynamique clinique

Un test épicutané par exposition répétée (irritation cumulative sur 21 jours) a été effectué chez 205 volontaires en bonne santé pour évaluer le pouvoir irritant et sensibilisant du vernis à ongles Solution topique de Ciclopirox à 8 % p/p en traitement topique. Au cours de la première phase, celle de l'induction, les sujets ont été exposés au vernis à ongles à base de ciclopirox à 8 %, à l'excipient et à la vaseline (témoin négatif) pendant 3 semaines, au terme desquelles les réactions cutanées ont été évaluées. Venait ensuite une phase de repos de 11 jours, suivie d'une phase de provocation de 4 jours visant à déterminer si le sujet avait été sensibilisé. Les indices d'irritation cumulative obtenus avec le vernis à ongles à base de ciclopirox à 8 %, l'excipient et la vaseline semblent indiquer que ces substances ne possèdent aucun pouvoir irritant pertinent sur le plan clinique. Une réaction de stade 1 au vernis à ongles à base de ciclopirox à 8 %, à l'excipient et à la vaseline est survenue respectivement chez 13, 5 et 1 sujet(s) 48 heures après la provocation; cependant, aucune de ces réactions ne répondait aux critères de sensibilisation établis. Ainsi, il y a lieu de croire que l'utilisation du vernis à ongles à base de ciclopirox à 8 % conformément au mode d'emploi n'entraînera pas une fréquence élevée d'irritations et de réactions de sensibilisation.

Pharmacocinétique clinique

In vitro

Le vernis à ongles à base de ciclopirox à 8 % a été soumis à des études au cours desquelles on a radiomarqué la substance afin d'évaluer la pénétration et la perméation de l'ingrédient actif après l'application du vernis sur des ongles d'orteils humains prélevés par excision.

Dans l'une de ces études, on a appliqué environ 5 mg de vernis à ongles (soit approximativement 400 µg de ciclopirox), sur une surface de 1 cm^2, sur 15 ongles d'orteils ayant fait l'objet d'une avulsion en raison d'une onychomycose. L'épaisseur des ongles variait, tout comme leur surface (de lisse à striée) et leur apparence (de normale à très anormale).

La radioactivité a permis de constater que le ciclopirox pénètre dans l'ongle jusqu'à une profondeur d'environ 0,4 mm. La concentration dans la tablette unguéale diminuait en fonction de la profondeur de l'ongle. Les concentrations dans le lit de l'ongle n'ont pas été mesurées.

In vivo

Pour évaluer l'absorption générale du ciclopirox après un traitement à l'aide de la Solution topique de Ciclopirox à 8 % p/p, on a réalisé un essai ouvert ayant réuni 5 patients d'un seul et même établissement qui souffraient d'une onychomycose sous-unguéale touchant la partie distale des ongles des doigts. Le vernis a été appliqué uniformément sur toute la tablette unguéale de même que dans les régions proximale et latérale du repli cutané (sur une surface d'environ 5 mm) de tous les ongles des doigts et des orteils (c'est-à-dire sur 20 ongles au total). Dans la mesure du possible, le vernis a également été appliqué sur le lit de l'ongle, sur l'hyponychium et sur la face antérieure de la tablette unguéale, lorsqu'elle se détachait du lit unguéal. Avant l'application d'une nouvelle couche de vernis, on enlevait la couche précédente avec de l'eau et du savon, puis on frottait chaque ongle à l'aide d'un tampon imbibé d'alcool isopropylique.

On a évalué les concentrations sériques du ciclopirox au hasard, et l'élimination urinaire du ciclopirox sur une période de 24 heures, après 2 semaines et après 1, 2, 4 et 6 mois de traitement, puis 4 semaines après l'arrêt du traitement. Au cours de cette étude, le taux sérique du ciclopirox se situait entre 12 et 80 ng/mL. À en juger par les valeurs urinaires, l'absorption moyenne du ciclopirox s'est établie à moins de 5 % de la dose de vernis à ongles appliquée. Un mois après la fin du traitement, les concentrations sérique et urinaire du ciclopirox étaient inférieures au seuil de détection.

TOXICOLOGIE

Vernis à ongles à base de ciclopirox à 8 %

Toxicité aiguë
Le vernis à ongles à base de ciclopirox à 8 % a été administré à des rats Sprague-Dawley – 10 mâles et 10 femelles – en une dose orale unique de 10 mL/kg de poids corporel. La DL_{50} orale du vernis à ongles à base de ciclopirox à 8 % a été évaluée à plus de 10 mL/kg chez les rats mâles et femelles. Les altérations pathologiques macroscopiques observées chez l'animal mort consistaient en la présence de substance médicamenteuse durcie dans l'estomac et d'une tache rouge foncé sur la vessie. Lors de l'autopsie pratiquée le 7^{e} jour, on a découvert des boules de la taille d'un pois (probablement la substance médicamenteuse durcie), dans l'estomac de 8 des rats.

Mutagénicité
Le vernis à ongles à base de ciclopirox à 8 % a fait l'objet des épreuves de génotoxicité *in vitro* suivantes : test d'Ames sur *Salmonella* (négatif); test de synthèse d'ADN asynchrone sur des hépatocytes de rat (négatif); test de transformation cellulaire sur cellules BALB/c3T3 (positif). Cette réaction positive a été imputée à l'ester monobutylique du poly[oxyde de méthyle et de vinyle/acide maléique] (Gantrez® ES-435), une résine pour laquelle ce même test s'est également révélé positif. La nature filmogène de la résine pourrait représenter ici un facteur de confusion. Gantrez® ES-435 s'est révélé non mutagène, lors du test *in vitro* de mutation directe, avec ou sans activation, réalisé sur des lymphomes de souris et lors du test de synthèse d'ADN asynchrone sur des hépatocytes de rat.

Cancérogénicité
Le vernis à ongles à base de ciclopirox à 8 % n'a fait l'objet d'aucune étude de cancérogénicité.

Toxicité locale
On a mis à l'épreuve le vernis à ongles à base de ciclopirox à 8 % sur la peau intacte et abrasée de lapins néo-zélandais blancs. Les chercheurs ont appliqué des doses de 0,5 mL à 2 endroits sur les flancs de chaque animal (après avoir tondu les poils de la région, la peau étant intacte dans un cas et abrasée dans l'autre), puis ont visé à détecter des signes macroscopiques d'irritation cutanée après 24 et 72 heures de l'application. Lors de ces examens, aucune présence d'œdème n'a été constatée chez les animaux. L'indice d'irritation primaire dermique s'étant établi à 1,17 lors de cette étude, le vernis à ongles à base de ciclopirox à 8 % n'est pas considéré comme un irritant primaire.

Une épreuve visant à évaluer l'irritation primaire oculaire provoquée par le vernis à ongles à base de ciclopirox à 8 % a été effectuée chez 6 lapins néo-zélandais blancs. On a noté des signes

d'irritation oculaire dans la cornée, l'iris et la conjonctive des 6 animaux, et ce, 24, 48 et 72 heures après l'instillation du médicament. Les chercheurs ont observé une légère irritation 24 heures après l'instillation chez les 6 lapins, laquelle s'est progressivement aggravée chez 5 des 6 animaux jusqu'au troisième jalon temporel, soit 72 heures après l'instillation. À en juger par les résultats de cette étude, le vernis à ongles à base de ciclopirox à 8 % serait un irritant oculaire.

Ingrédient actif : ciclopirox

Cancérogénicité
Une étude de cancérogénicité a été menée sur le ciclopirox (solutions à 1 % et à 5 % dans du polyéthylèneglycol 400) chez des souris femelles; celles-ci ont reçu des doses topiques 2 fois par semaine pendant 50 semaines et cette phase a été suivie d'une période d'observation de 6 mois sans traitement, puis d'une autopsie. Les chercheurs n'ont observé aucun signe de tumeur aux lieux d'application.

Mutagénicité
Le ciclopirox a fait l'objet des épreuves de génotoxicité *in vitro* suivantes : évaluation des mutations génétiques lors de tests d'Ames sur *Salmonella* et *E. coli* (négatifs); tests d'aberrations chromosomiques sur des fibroblastes pulmonaires V79 de hamsters chinois, avec et sans activation métabolique (positifs); test de mutation génique au locus de l'enzyme HGPRT sur des fibroblastes pulmonaires V79 de hamsters chinois (négatif); test de synthèse d'ADN asynchrone sur des cellules humaines A549 (négatif); test de transformation cellulaire sur cellules BALB/c3T3 (négatif). Lors d'un test cytogénétique *in vivo* sur la moelle osseuse de hamsters chinois, on a obtenu un résultat négatif pour ce qui est des aberrations chromosomiques consécutives à l'administration d'une dose de ciclopirox de 5 000 mg/kg.

Reproduction et tératologie
Des études de reproduction ont été effectuées chez des rats qui ont reçu du ciclopirox (sous forme de ciclopirox olamine) par voie orale à des doses ayant atteint 3,85 mg/kg/jour (soit environ 1,4 fois l'exposition potentielle par suite de l'administration de la dose topique maximale recommandée chez l'être humain [DTMRH]). Or, ces travaux n'ont pas permis de faire ressortir des effets précis sur la fertilité ni sur d'autres paramètres de reproduction. La DTMRH (mg/m^2) est fondée sur l'hypothèse suivante : absorption générale de 100 % d'une dose de ciclopirox de 27,12 mg (~ 340 mg de vernis à ongles à base de ciclopirox à 8 %), appliquée sur les ongles de tous les doigts et de tous les orteils de même que sur 5 mm des régions proximale et latérale du repli cutané de l'ongle, et en présence d'une onycholyse maximale de 50 %.

Enfin, les études de tératologie réalisées chez des souris, des rats, des lapins et des singes à l'aide de doses orales de ciclopirox (sous forme de ciclopirox olamine) ayant atteint respectivement 77, 23, 23 ou 38,5 mg/kg/jour (soit 14, 8, 17 et 28 fois la DTMRH), ainsi que chez des rats et des lapins qui ont reçu des doses topiques ayant atteint respectivement 92,4 et 77 mg/kg/jour (soit 33 et 55 fois la DTMRH), n'ont pas révélé de malformations fœtales significatives.

RÉFÉRENCES

1. Bohn M, Kraemer K. The dermatopharmacologic profile of ciclopirox 8% nail lacquer. J Am Podiatr Med Association 2000; 90 (10): 491-494.

2. Bohn M, Kraemer KT. Dermatopharmacology of ciclopirox nail lacquer topical solution 8% in the treatment of onychomycosis. J Am Acad Dermatol Suppl 2000; 43 (4): S57-S69.

3. Ceschin-Roques CG, Hänel H, Pruja-Bougaret SM, Luc J, Vandermander J, Michel G. Ciclopirox nail lacquer 8%: *In vivo* penetration into and through nails and *in vitro* effect on pig skin. Skin Pharmacol 1991; 4: 89-94.

4. Gupta AK, Fleckman P, Baran R. Ciclopirox nail lacquer topical solution 8% in the treatment of toenail onychomycosis. J Am Acad Dermatol Suppl 2000; 43 (4): S70-S80.

5. Gupta AK, Joseph WS. Ciclopirox 8% nail lacquer in the treatment of onychomycosis of the toenails in the United States. J Am Podiatr Med Association 2000; 90 (10): 495-501.

6. Hänel H, Raether W, Dittmar W. Evaluation of fungicidal action *in vitro* and in a skin model considering the influence of penetration kinetics of various standard antimycotics. Annals NY Acad Sci 1988; 544: 329-337.

7. PENLAC® (solution topique de ciclopirox à 8% p/p), monographie du produit. Valeant Canada LP Québec. Numéro de contrôle de la présentation : 153359. Date de révision : le 29 février 2012.